



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

UFT, gélule

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 21 gélule(s) : 369 188-4

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 28 gélule(s) : 369 189-0

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 35 gélule(s) : 369 190-9

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 42 gélule(s) : 369 191-5

MERCK SANTE S.A.S

uracile
tegafur

Liste I

Date de l'AMM : : 05/02/2001

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale (sortie de réserve hospitalière)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

uracile
tegafur

1.2. Indication

UFT est indiqué en traitement de première intention dans le cancer colorectal métastatique, en association avec l'acide folinique.

1.3. Posologie

Adultes : La posologie d'UFT est de 300 mg/m²/jour de tegafur et 672 mg/m²/jour d'uracile en association avec 90 mg/jour d'acide folinique par voie orale, administré en trois prises, de préférence toutes les 8 heures. L'acide folinique doit être pris en même temps que l'UFT. Les doses doivent être prises au moins une heure avant ou une heure après les repas, pendant 28 jours consécutifs. Les cycles suivants doivent débuter après une fenêtre thérapeutique de 7 jours. La durée d'un cycle de traitement est de 35 jours. La posologie quotidienne calculée en fonction de la surface corporelle, est présentée ci-dessous :

SC (m ²)	UFT (gélules/jour)	Dose journalière (nombre de gélules)		
		Matin	Midi	Soir
< 1,17	3	1	1	1
1,17-1,49	4	2	1	1
1,50-1,83	5	2	2	1
> 1,83	6	2	2	2

Adaptation posologique :

Les effets toxiques d'UFT peuvent nécessiter une réduction de dose voire une suspension de traitement. Le schéma d'adaptation posologique recommandé est le suivant :

	Grade de toxicités	Adaptation de la posologie UFT
Toxicité Non-Hématologique (incluant les diarrhées)	0-1	Pas de modification
	2	Traitement suspendu tant que la toxicité n'est pas ramenée à un grade inférieur ou égal à 1. Pas de modification de la dose pour les prises suivantes.
	3-4	Traitement suspendu tant que la toxicité n'est pas ramenée à un grade inférieur ou égal à 1. Pour les prises suivantes, diminuer la dose quotidienne d'1 gélule. La diminution de posologie est maintenue pour le cycle en cours et le reste du traitement.
Toxicité Hématologique (basée sur la numération de formule sanguine et le taux plaquettes)	0-1	Pas de modification
	2-4	Traitement suspendu tant que le nombre de polynucléaires neutrophiles n'est pas supérieur ou

		égal à 1500/mm ³ et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000/mm ³ .
Toxicité Hématologique : réadministration du traitement	0-2	Pas de changement
	3-4	Pour les prises suivantes, diminuer la dose quotidienne d'1 gélule. La diminution de posologie est maintenue pour le cycle en cours et le reste du traitement.

*La dose de l'acide folinique demeure inchangée, même si la posologie d'UFT doit être ramenée à moins de 3 gélules par jour. Si le traitement par UFT est interrompu, l'acide folinique doit aussi être arrêté. En cas d'interruption du traitement par UFT, les doses non administrées au cours des 28 jours de traitement ne doivent pas être prises ultérieurement.

Adolescents, enfants et nourrissons: l'UFT et l'acide folinique ne doivent pas être administrés à cette population car la tolérance et l'efficacité de cette association n'ont pas été établies pour ce type de patients (voir 4.3 du RCP).

Personnes âgées : Cette population a été étudiée puisque 45% des patients étaient âgés d'au moins 65 ans et 26% d'entre eux avaient 75 ans et plus.

Cependant, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière en cas d'éventuelles altérations des fonctions rénale, hépatique ou cardiaque liées à l'âge et en cas de traitements ou de maladies associés (voir 4.4 et 4.8 du RCP).

Insuffisance rénale : l'influence d'une altération de la fonction rénale sur l'excrétion d'UFT n'a pas été évaluée. Bien qu'UFT ne soit pas principalement éliminé par voie rénale, il conviendra de rester vigilant vis à vis des patients présentant une altération de la fonction rénale et de surveiller toute apparition de toxicité (voir 4.4 du RCP).

Insuffisance hépatique : l'influence d'une altération de la fonction hépatique sur l'élimination de l'UFT n'a pas été évaluée (voir 4.3 et 4.4 du RCP).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01	: ANTINEOPLASIQUES
L01B	: ANTIMETABOLITES
L01BC	: ANALOGUES DE LA PYRIMIDINE
L01BC53	: Tégafur en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Capécitabine (XELODA) 150 mg, 500 mg, comprimé pelliculé

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Cytotoxiques utilisés dans le traitement du cancer colorectal par voie parentérale :

- fluoro-uracile (FLUORO-URACILE ICN solution pour perfusion) et les spécialités à base de fluoro-uracile indiqué en association avec l'acide folinique (ELVORINE ; FOLINATE DE CALCIUM DAKOTA PHARM ; FOLINATE DE CALCIUM AGUETTANT ; NAFOLINE)
- oxaliplatine (ELOXATINE)
- irinotécan (CAMPTO)
- raltitrexed (TOMUDEX)
- mitomycine C (AMETYCINE)
- cetuximab (ERBITUX)
- bevacizumab (AVASTIN)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme n'a pas versé des données nouvelles par rapport à celles déjà évaluées par la Commission lors de la demande d'inscriptions d'UFT aux collectivités en 2001.

3.1. Efficacité

Rappel des données versées lors de l'inscription sur la liste collectivités (cf Avis de la Commission du 11 juillet 2001).

Deux études de phase III UFT/acide folinique versus 5-FU / acide folinique ont inclus 1196 patients atteints de cancer colo-rectal métastatique.

La posologie de l'association 5-FU / acide folinique est de 20 mg/m² d'acide folinique par voie IV suivis de 425 mg/m² de 5-FU par bolus IV ; administré pendant 5 jours toutes les 4 semaines (étude 1) ou toutes les 5 semaines (étude 2).

L'efficacité a été comparable dans les 2 groupes UFT/acide folinique et 5-FU / acide folinique comme le résume le tableau ci-dessous :

Résultats d'efficacité

	Etude 1 (n=816)		Etude 2 (n=380)	
	Groupe UFT	Groupe 5-FU	Groupe UFT	Groupe 5-FU
Médiane de survie (critère principal)	12 ,4 mois	13,4 mois	12,2 mois	10,3 mois
Médiane de temps de progression	3,5 mois	3,8 mois	3,4 mois	3,3 mois

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (12%), les nausées/vomissements (12%), les douleurs abdominales (12%) et l'asthénie (9%).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer colorectal métastatique engage le pronostic vital ;
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen ;
Cette spécialité est un médicament de 1ère intention ;
Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses ;

Le service médical rendu par UFT gélule est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

UFT gélule conserve l'apport thérapeutique important accordé par la Commission le 11 juillet 2001, notamment par le fait qu'il permet de conduire le traitement à domicile sans recours à une perfusion, A ce stade de la maladie, l'hospitalisation et la pénibilité des traitements sont à prendre en compte et les éviter présente un intérêt évident en termes de qualité de vie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La chimiothérapie du cancer colorectal métastatique a longtemps reposé sur l'association 5FU-acide folinique. Depuis les années 1990, deux chimiothérapies associant chacune 5FU en perfusion /acide folinique à l'irinotécan (schémas dit FOLFIRI) ou à l'oxaliplatine (schémas dit FOLFOX), ont montré un gain comparable d'efficacité (amélioration de la survie globale) par rapport à l'association 5FU-acide folinique, en première ligne métastatique.

Dans une étude¹ de phase III, randomisée chez des patients atteints d'un cancer colorectal non prétraités, l'adjonction d'Avastin, au protocole associant une chimiothérapie à base de 5FU, acide folinique et irinotécan (schémas IFL), a induit un allongement de la survie globale de 4,7 mois.

UFT gélule est une alternative au 5-FU injectable.

4.4. Population cible

La population cible de UFT dans cette indication est celle des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique relevant d'une chimiothérapie de première ligne.

En 2000, l'incidence du cancer colorectal a été d'environ 36 000 cas².

Les stades métastatiques sont observés dans près de la moitié des cas, soit un nombre incident de 18 000 cas par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%

1 Kabbinavar et al. Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 16 (June 1), 2005: pp. 3706-3712

2 Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)